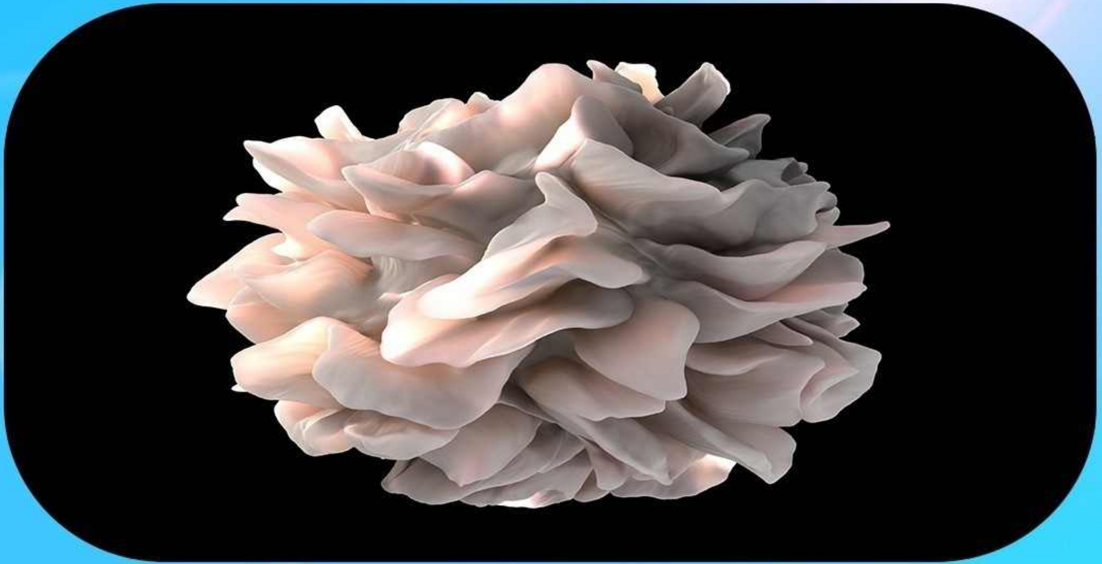
30分钟读懂

《免疫系统的秘密》

——我们身体里的“小”秘密



你是否知道人体内每天有多少细胞在努力工作？
你是否知道人体内每天都进行着大大小小的战役？
邓利民（Lee Tang）带你用三十分钟解开人体的秘密。

利民·邓(Lee Tang) 著

杜鸣 译

Fiberead
- 2018 -

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

目录

30分钟读懂《免疫系统的秘密》

简介

第一部分 免疫力的科学性革命

一、肮脏的小秘密
二、报警细胞
三、限制和控制
四、数十亿美元的药物

第二部分 银河系之内

五、发烧、压力和心灵的力量
六、时间和空间
七、守护细胞
八、未来的药物

关于作者

《30分钟读懂《免疫系统的秘密》》

利民·邓 （Lee Tang） 著

杜鸣 译

责任编辑：Fiberead

©Fiberead 纤阅科技文化（北京）有限公司 2019

©浙江出版集团数字传媒有限公司 2019

本书版权为浙江出版集团数字传媒有限公司所有，非经书面授权，不得在任何地区以任何方式反编译、翻印、仿制或节录本书文字或图表。

DNA-BN：ECFD-N00015387-20180903

最后修订：2019年09月19日

出版：浙江出版集团数字传媒有限公司

浙江 杭州 体育场路347号

互联网出版许可证：新出网证（浙）字10号

电子邮箱：service@bookdna.net

网址：www.bookdna.net

浙江出版集团数字传媒有限公司为作者提供电子书出版服务。

本书电子版如有错讹，祈识者指正，以便新版修订。

©Zhejiang Publishing United Group Digital Media CO.,LTD,2019

No.347 Tiyuchang Road, Hangzhou 310006 P.R.C.

service@bookdna.net

www.bookdna.net

纤阅科技文化（北京）有限公司
contact@fiberead.com
www.fiberead.com

简介

《美妙疗法：利用身体的自然免疫力》

——丹尼尔.M.戴维斯

书籍摘要

这本书分为两个部分。在第一部分中，记录了关于人类免疫系统是如何进行工作这一重大发现，以及我们的免疫系统又是如何来对抗癌症、关节炎和许多其他疾病的。在第二部分中，详细地解释了压力、饮食、睡眠、年龄、运动和心理状态会对免疫系统产生怎样的影响，科学家们又是如何利用和发动免疫系统的力量来开发新的药物和治疗癌症的。

作者

丹尼尔.M.戴维斯（Daniel M. Davis）是英国曼彻斯特大学的免疫学教授。戴维斯教授曾于2005年获得李斯特（Lister）[1]奖学金，2008年获得优胜皇家学会优秀奖。2011年，戴维斯教授当选为医学科学院院士。

关于本指南的重要说明

本指南是对书籍的总结，而不是评论或回顾。因此并没有按照书中的章节顺序进行总结，而是对整本书籍的主要理念、观点和论点进行总结。它并不能够替代书本，只能作为对书本的一个补充，来帮助您理解书本的主要理念和建议。

---

[1] 约瑟夫.李斯特：现代抗菌药之父，著名医学家，外科消毒法的创始人及推广者，外科手术消毒技术的发明者和推广者，1895年-1900年任英国皇家学会会长。

第一部分 免疫力的科学性革命

一、肮脏的小秘密

接种起源于一种将天花患者的痘液注入皮肤来预防天花的程序。与自然患上的天花相比，这种方法的感染程度较轻，但仍会产生免疫力。在人们了解这一过程之前，中国、印度和其他非洲国家的人民在很久以前就已经学会了接种。

1721年，人们第一次对如何进行接种进行了科学研究，当时的英国王室对于天花病的流行而焦虑不安。王室听说了这种接种天花的方法，但希望在供王室使用之前，先测试这种方法的安全性和有效性。因此他们征招了七名囚犯参加“临床试验”。在1721年8月9日，他们将天花患者的痘液注射到囚犯手臂和腿上。每名囚犯都出现了天花症状，但在一两天后就都康复了。9月6日，国王乔治一世赦免了这些囚犯志愿者并释放了他们。几个月后，威尔士王子和王妃为他们的两个女儿进行了接种。这一事件引起了人们对接种的极大兴趣。尽管如此，这一过程仍然颇具争议，因为有百分之二的人在接种后死亡了。

1796年，英国医生爱德华.詹纳（Edward Jenner）发现了更加安全的程序，并发明了世界上首例天花疫苗。乡村医生詹纳注意到挤奶女工从未得过天花。他推断人类可以通过奶牛患上牛痘，这是种病毒感染非常温和，接种牛痘可以保护人类免于染上天花。他使用并不致命的牛痘水疱痘液取代了危险的天花病人痘液，为园丁的8岁儿子进行接种，以证实他的假设。园丁的儿子出现了发烧和一些不适症状，但完全没有感染上天花。后来，他又对23名受测者进行了测试，结果证明他们都对天花免疫。虽然詹纳还不了解接种疫苗的原理，但他的发明使人类在1980年彻底摆脱了天花。

免疫系统的作用来自于对非自体分子的反应。免疫系统在与非自体分子发生接触之后，如果再次遇到相同的非自体分子，就会更快地做出反应。疫苗接种是通过接触已死亡或无害的细菌而起作用的。这

些细菌会激发免疫系统建立起对细菌的防御，并且会在再次遇到相同细菌的情况下迅速做出反应。

在20世纪20年代早期，法国生物学家加顿.拉曼（Gaton Raman）和伦敦科学家亚历山大·格伦尼（Alexander Glenny）在他们各自的研究中，分别发现了他们可以使白喉细菌产生的蛋白质分子失活。这意味着他们可以使用灭活蛋白作为预防这种疾病的安全疫苗。令他们惊讶的是，由于免疫力非常短暂，因此灭活蛋白质并不是一种有效的疫苗。但格伦尼一直在这方面不断努力。1926年，他发现使用含有铝盐的化合物进行提纯后，灭活蛋白质可以成为有效的疫苗。继Glenny之后，研究人员发现疫苗与其他物质（如液状石蜡）结合的效果也很好。他们称这些物质为助剂。没人知道他们为什么会做出这样的处理。在我们对免疫力的理解中，这是一个“肮脏的小秘密”。

1989年，耶鲁大学免疫学家查尔斯·詹威（Charles Janeway）对这个肮脏的小秘密感到迷惑不解。在当时，科学家认为免疫系统的核心是两种类型的白细胞，它们被称为T细胞和B细胞。每个单独T细胞或B细胞上的受体都具有不同的形状，可以与不同类型的分子相结合。如果受体与分子结合，就会“开启”免疫反应，可以杀死分子或是召唤其他免疫细胞前来帮忙。科学家认为，身体所产生的T细胞和B细胞上会携带随机形状的受体，在那些对身体自身健康细胞产生反应的细胞进入血液之前会将其杀死。这就是免疫系统只攻击非自身分子的原因。

但詹威认为事实并非仅此而已。在1989年纽约召开的冷泉港定量生物学研讨会上，他在题为《接近渐近线？免疫中的进化和演变》的论文中提出了自己的理念。他认为科学界对免疫系统的研究看似所掌握的知识正在接近渐近线，但其实错过了重要的部分：免疫反应是如何开始的。他认为免疫细胞不仅可以区分自身和非自身分子，还可以在发生免疫反应之前判断分子是否对身体构成威胁。他预测免疫细胞具有一组固定的“模式识别受体”，这些受体仅与细菌或受感染细胞上的“分子模式”进行联结。詹威认为这些固定形态首先会进化为防御疾

病，然后会包含在T细胞和B细胞中。今天，詹威所预测的固定模式识别受体系统构成了“先天”免疫系统系统的一部分。

詹威的想法是革命性的，但缺乏实验证实。在免疫学的建立过程中，他提出的先天免疫理论一直为人所忽视，直到1992年，莫斯科大学的学生鲁斯兰·梅德日托夫（Ruslan Medzhitov）阅读了他的论文，才使人们注意到了他的理论。

鲁斯兰·梅德日托夫当时正在攻读博士学位。在阅读了詹威的论文之后，梅德日托夫向詹威发送了一封电子邮件，正是这封电子邮件开始了他们终生的友谊。他于1993年以博士后的身份加入了詹威的实验室。在这里，他进行了实验来证明詹威的理论，重新引发了对先天免疫领域的兴趣并开启了自己的职业生涯

1996年，法国生物学家朱尔斯·霍夫曼（Jules Hoffmann）发现果蝇依靠一种名为“toll”的基因来清除真菌感染。这是一项惊人的发现，因为它表明基因也是苍蝇免疫系统的一部分。其他研究人员发现了更多基因，如小鼠和人类体内的昆虫toll样基因——人类体内有十种。人们将其称之为Toll样受体（TLR）基因。研究表明，这些Toll样基因对细菌和病毒的免疫反应至关重要。但直到1998年，人们才知道它们是如何工作的。

1998年，德克萨斯大学西南医学中心的布鲁斯.博伊特勒（Bruce Beutler）发现在Toll样受体基因中，编码为TLR4的Toll样受体基因作为一种蛋白质可以与存在于细菌外层的脂多糖（LPS）分子相结合。TLR4蛋白具有固定形状受体，可以锁定细菌分子LPS，提醒免疫系统做出免疫反应。这表明詹威所预测的模式识别受体分子是存在的。

在随后的研究中表明，除了Toll样受体之外，还有许多其他类型的模式识别受体。不同的模式识别受体存在于身体的不同部位中，能够检测出不同的细菌并引导做出适当的免疫反应。地球上的所有物种中有98%是无脊椎动物（没有脊骨的动物），它们只有依靠这种防御方法才能从疾病中幸存。对于我们人类来说，先天免疫是我们的第一道

防线，能够抵挡95%需要防御的微生物。当我们的先天免疫没有做出反应时，“适应性免疫反应”（利用T细胞和B细胞）就会起作用。

2011年，博伊特勒、霍夫曼还有加拿大免疫学家拉尔夫.斯泰因曼（Ralph Steinman）共同获得了诺贝尔生理学或医学奖。由于詹威已于2003年去世，诺贝尔奖不会授予已去世的人。由于诺贝尔奖仅限于三位科学家，因此梅德日托夫也没能获得诺奖。 但在诺贝尔奖宣布之前，他与霍夫曼和博伊特勒共同获得了2011年的“邵逸夫奖”。[1]

助剂的重要性在于它们可以启动我们免疫系统的先天武器。 我们可以使用模式识别受体靶向的分子来定制助剂，启动先天性反应。 我们还可以使用TLR抑制剂之类的药物来对过度活跃的免疫系统进行调节，从而治疗自身免疫性疾病，并预防患者免疫系统对移植器官起反应时所产生的移植问题。

在线视频：

18世纪后期的天花接种
我们如何征服致使的天花病毒
从天花中学到的：如何根除疾病
免疫系统第一部分
免疫反应，Toll样受体（TLR）路径
先天免疫/模式识别受体和Toll样受体

---

[1] 邵逸夫奖是以邵逸夫先生的名字设立的，分为天文学奖、生命科学与医学奖和数学科学奖三个奖项。“邵逸夫奖”的生命科学与医学奖比诺贝尔生理学或医学奖的范畴更为广阔，“邵逸夫奖”对“诺贝尔奖”的不足进行了弥补，两者之间相得益彰。

二、报警细胞

1973年，加拿大免疫学家拉尔夫.斯泰因曼（Ralph Steinman）在纽约洛克菲勒大学研究神秘的辅助细胞。这种细胞的神秘之处在于，如果不加入粘在玻璃上的脾脏辅助细胞，那么从脾脏中分离出来的T细胞和B细胞就无法在培养皿中开始免疫反应。当他使用电子显微镜观察辅助细胞时，他发现了许多星状和尖刺状的细胞，从主体伸出的突起部分如同树枝一样。斯泰因曼当时并不知道德国生物学家保罗.兰格尔翰斯（Paul Langerhans）曾在1868年见过这样的细胞。他确认这些是新细胞，因此斯泰因曼将其命名为“树突状细胞”（来自希腊语“Dendron”，意为树）。

由于众所周知巨噬细胞也会粘在玻璃上，因此大部分科学家认为斯泰因曼分离出的细胞是巨噬细胞。但斯泰因曼的团队坚持认为树突状细胞并不是巨噬细胞，并坚持进行他们的研究。 1982年，他们发现了人类的树突细胞（此前是在小鼠身上发现的）。他们还证明，树突状细胞所起到的刺激免疫反应至少是巨噬细胞或任何其他类型细胞的一百倍。这些发现向社会证明了树突状细胞的与众不同。

1985年，斯泰因曼团队中的格罗尔德.舒勒（Gerold Schuler）发现树突状细胞有两种状态：成熟和未成熟。成熟的树突状细胞是那些已经“启动”引发免疫反应的细胞。未成熟的树突状细胞则是那些尚未启动的树突状细胞——它们游走于我们所有的器官和组织当中，特别是暴露于外部环境下的部位（如皮肤、肠道和肺部）。这些树突状细胞携带许多模式识别受体，能够从周围环境中检测并捕获到会导致细胞感染死亡的细菌、病毒和片段。当未成熟的树突状细胞遇到细菌时，会转变为成熟状态并引发免疫反应来吞噬和破坏细菌。然后它会将含有少量细菌样本的协同刺激蛋白运送到细胞表面，并将吞噬细菌的片段带给附近淋巴结中的T细胞。树突状细胞的星形形状使树突状细胞能够与许多T细胞同时连接。随后带有正确受体形状的T细胞就会出现在病变区域解决问题。

当树突状细胞向淋巴结中的T细胞展示细菌分子样本时，T细胞需要有两个信号才能开始免疫反应。首先，T细胞必须具有适当形状的受体，来锁定树突状细胞所展示的细菌。这一点可以确保它们仅对非自身分子起反应。其次，协同刺激蛋白必须存在于同一树突状细胞中，以便对树突状细胞上的模式识别受体所检测到的细菌进行确认。如果分子不是细菌，树突状细胞则会保持不成熟状态，并且在表面上不会显示协同刺激蛋白。如果T细胞没有见到协同刺激蛋白，它会知道正在与其发生反应的物质并非来自细菌。在这种情况下，T细胞会中止免疫反应并切换到耐受状态。即使存在细菌，T细胞在此后也不会参与免疫反应。通过这种方式，树突状细胞具有阻断T细胞的能力，否则T细胞会攻击健康的细胞或组织。

树突状细胞是我们的警报细胞，它在先天和适应性免疫系统之间充当信使。通过使用“先天”模式识别受体，树突状细胞可以在特定细菌第一次进入人体内时启动精确的免疫反应。而包括巨噬细胞在内的体内其他细胞，则只有在身体之前曾遇到此类细菌才能做到这一点。

由于遗传变异，呈现给T细胞细菌分子样本是不同的，协同刺激蛋白也是因人而异的，因此不同的人对传染病和自身免疫疾病的敏感性也是不同的。

铝盐等化学物质可能会作为助剂起作用，因为它们可以作用于树突状细胞，将它们从未成熟状态转变为成熟状态。斯泰因曼认为我们可以使用树突状细胞来激活身体对抗HIV（艾滋病毒）、肺结核或癌症等病毒。1990年，斯泰因曼实验室的日本科学家贺夜.伊奈宝展示了树突状细胞是如何在老鼠身上起作用的。而对于人类的测试，程序将更为复杂。到目前为止，FDA（美国食品和药物管理局）只批准了一种基于树突状细胞的疫苗，这种疫苗使前列腺癌患者的生存期增加了4个月。其他基于树突状细胞疫苗的临床试验正在进行中，仍有许多困难需要去克服。

树突状细胞疫苗没能起到更多作用的一个原因是，肿瘤已经进化出了阻止免疫系统的方法。例如，一些肿瘤会分泌自己的蛋白质分

子，这些蛋白质分子能够阻止树突状细胞在其表面显示出协同刺激蛋白质。受到这种方式影响的树突状细胞会切断身体的免疫防御——这会导致T细胞对癌细胞具有耐受性——从而使患者的病情更加严重。

第二个问题是在身体外部启动的树突状细胞无法在体内进行移动。

第三个问题在于，免疫系统与生态系统一样：不同生物环境中的树突状细胞也是不同的。我们还没有发现某一种类型的树突状细胞能够有效地引发可用于疫苗的免疫反应。

2007年3月，斯泰因曼被诊断出患有晚期癌症——在他的胰腺上发现了一个巨大的肿瘤。医生说他只剩下几个月的生命。他开始使用树突状细胞来治愈自己的癌症。世界各地的朋友和同行都聚集在一起，共同解决斯泰因曼的肿瘤问题。斯泰因曼尝试了八种不同的实验方法，包括基于树突状细胞的疫苗。他还尝试了常规疗法与树突状细胞疫苗的组合治疗方法。他又活了四年半的时间，于2011年9月30日去世，享年68岁。

在去世三天后，斯泰因曼收到了来自诺贝尔委员会的电子邮件，通知他获得了诺贝尔奖。如果诺贝尔委员会知道他去世的消息，就不会授予他这个奖项。在得到他去世的消息后，诺贝尔委员会召开会议并决定，在这种意外情况下，奖项仍然成立。

在线视频

树突状细胞
免疫系统，第2部分
免疫学 – 适应性免疫系统
树突状细胞疫苗如何发挥作用？
使用树突状细胞制造癌症疫苗

三、限制和控制

早在19世纪，科学家们就注意到一个人同时感染两种病毒的情况并不常见。英国科学家艾利克.艾萨克斯（Alick Isaacs）与瑞士科学家让·林德曼（Jean Lindenmann）于1958年见面，他们一起讨论了这个长期存在的问题。其中一种可能性是，当一种病毒进入细胞时，它会消耗掉病毒进入细胞所依赖的蛋白质分子，防止第二种病毒进入同一细胞。另一种可能性是，病毒复制所需的分子可能会被消耗，这意味着第二种病毒有可能进入同一细胞但无法繁殖。两位科学家意识到，如果证明这些答案的正确性，那么将会是重大的发现，因为这些可能性暴露了病毒的漏洞。于是他们开始一同进行试验。

他们的实验涉及到使用流感病毒来感染鸡蛋壳中的膜细胞。最初的结果并不确定，这个问题需要更为合理的解释。艾萨克斯对于试管中所包含的病毒提出了一些建议，膜细胞也有可能会干扰病毒感染。在讨论他们接下来应该做什么时，林德曼对引起干扰活动的干扰素进行了命名。

在接下来的几个月里，他们排除了所有其他的可能性，并确认了干扰素的存在。他们认为已经有足够的证据证明存在一种新的细胞衍生病毒诱导因子，这种因子可能会干扰病毒的复制。艾萨克斯和林德曼在1957年的"英国皇家学会学报"上发表了他们的研究成果。

当他们的论文问世时，有几位杰出的科学家不相信他们发现了一种新的分子。林德曼的前任老板赫尔曼.穆瑟（Hermann Mooser）认为他自己也对这篇干扰素论文做出了贡献，因为这项研究是建立林德曼在穆瑟实验室完成的未发表实验基础之上的。这一指控为林登曼的职业生涯带来了灾难性的后果。

公众意识到干扰素可能是一种新的神奇药物，报纸和电视对干扰素展开了讨论。英国政府担心他们可能会像失去青霉素在美国的专利税那样失去干扰素的专利税（青霉素是在英国开发的，但却在美国获

得了专利）。对干扰素的批评和公开辩论使艾萨克斯对此非常失望。他患上了抑郁症，有时需要入院治疗和服药。艾萨克斯于1967年死于脑出血，享年45岁。

1969年，在巴黎进行研究的美国人约恩.格雷塞尔（Ion Gresser）发现，干扰素可以治愈小鼠的癌症。人们对这种疗法持怀疑态度，因为尚未有人分离出干扰素。但是，格雷塞尔早期的一篇研究论文却为芬兰科学家卡.坎特尔（Kan Cantell）带来了启发。在这篇论文中，格雷塞尔推测人类白细胞可以更好地产生干扰素。坎特尔由此产生了在实验室中生产大量干扰素的想法。

在1963年5月8日，坎特尔对一种名为“仙台”的病毒进行了测试。他的实验证明，在他所测试过的人体细胞中，白细胞所产生的干扰素是任何其他类型人体细胞的十倍。我们现在已经知道仙台病毒在获取白细胞制造干扰素方面特别有效。当时如果他使用了另一种病毒，那么他的实验无疑会失败。

生产干扰素的实验很简单，但提纯过程却很复杂。在艾萨克斯和林德曼的论文发表15年后，坎特尔花了整整9年的时间来提纯干扰素。

1977年，使用坎特尔干扰素对癌症患者进行治疗的结果激动了美国的癌症研究界。玛丽.拉斯克基金会向肿瘤学家乔丹.格特曼（Jordan Gutterman）提供了100万美元用于检测癌症患者的干扰素。1978年，格特曼证明了干扰素对于十名骨髓瘤患者中的六人有所帮助，在十一名患有淋巴瘤的患者中也有六人起到了效果。与其他抗癌药物相比，干扰素的副作用（发烧、发冷和倦怠）非常轻微。美国癌症协会向格特曼拨款200万美元用于检测干扰素。《生命》杂志也宣称干扰素是1979年7月的一种神奇新药物。

1978年3月，坎特尔接到了苏黎世大学查尔斯.魏斯曼（Charles Weissmann）的电话。 魏斯曼告诉坎特尔，他们可以分离干扰素基因并将此基因嵌入细菌中来大量生产干扰素。作为学术企业家和百健生

物科技公司的联合创始人，魏斯曼牵头进行了这项研究。1980年1月，其公司开始生产合成干扰素。

许多药物在仅针对少数患者时，看起来大有希望，但往往会在面对大量人群中进行测试时失败。干扰素同样也是如此。1982年，干扰素的临床结果令美国临床肿瘤学会非常失望。只有一小部分患者的肿瘤大小有所减少。1982年11月，有4名接受干扰素治疗的患者死于心脏病。

当微生物侵入人体细胞时，干扰素通过开启一组名为“干扰素激活基因”的基因，将受感染和附近的细胞转变为防御模式。这些基因产生的蛋白质有助于阻止细菌和病毒进入细胞并进行复制。这种先天免疫反应有时可以控制病毒感染。通常情况下，病毒会抵消其影响，因此它对感染的抑制只能持续几天，直到我们的适应性免疫反应（由T细胞和B细胞引导）来消除问题并提供持久的免疫力。

由于干扰素反应基因的变化，我们中的一些人可能比其他人更容易受到感染。我们可以根据基因组成对接种流感疫苗的人群进行优先排序，为每个人接种疫苗，或者通过加强干扰素反应在不接种疫苗的情况下解决流感。加强的干扰素反应可能是我们对意外流行感冒的唯一选择。

尽管干扰素并不能奇迹般地治疗癌症，但它在治疗黑色素瘤和某些类型的白血病方面起到了重要作用。干扰素可以通过刺激我们的免疫系统来对抗癌症。问题在于我们的免疫系统很难检测到癌细胞。它们属于人体自身细胞出错，而不是与人体不相容。因此干扰素对免疫反应的增强程度是有限的。

我们现在已知有一百多种不同的蛋白质（如干扰素）。科学家将它们称为“细胞因子”，它们是免疫系统的激素。这些蛋白质的目的是针对问题塑造一种免疫反应，并将免疫系统与身体的其他系统联系起来。

　　了解细胞因子是如何发挥作用的，可以生产新的药物。我们可以操纵人体内的细胞因子水平来增强免疫系统，对感染、癌症和自身免疫性疾病进行治疗。 美国国家癌症研究所的斯蒂芬.罗森伯格（Steven Rosenberg）是提高人体对癌症免疫反应的先驱。他的实验疗法包括注入含有高剂量IL-2细胞因子的患者自身免疫细胞，来刺激免疫细胞进行繁殖。 试验表明，罗森伯格疗法的重要成分是IL-2，而不是免疫细胞。 IL-2为患者带来了巨大的成功或悲剧。 IL-2的问题在于，它可以启动可能中毒的免疫活动。 对于患有黑色素瘤或晚期肾癌的人是最好的疗法。

在线视频

免疫系统，第3部分
干扰素及其在人体内的作用
IL 2 与干扰素对晚期肾肿瘤的治疗
白细胞介素与细胞因子（免疫学）
细胞因子：IL-1、IL-6、IL-8、IL-12和巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子（TNF）α

四、数十亿美元的药物

当马克.费尔德曼（Marc Feldmann）爵士还是博士生时，他曾在澳大利亚的沃尔特和伊丽莎霍尔研究所进行学习，他想在《柳叶刀》上发表一篇关于如何通过阻断细胞因子来预防自身免疫性疾病的论文。他开始研究类风湿性关节炎，这是一种会导致关节疼痛、僵硬和不适的长期炎症。他的这一决定为数百万人缓解了痛苦，并成就了数十亿美元的产业。

人群中有百分之一患有类风湿性关节炎。我们不了解这种疾病是如何开始的，但症状的产生是由于免疫细胞在关节中积累，随着时间的推移，会对软骨和骨骼造成破坏。在小范围内，类风湿性关节炎是家族性疾病。但是，如果双胞胎中的一人患有风湿性关节炎，那么他（她）的孪生兄弟（姐妹）患有这种疾病的可能性只有五分之一。这是因为其中涉及到了许多非遗传因素。

在获得博士学位后，费尔德曼搬到了伦敦，并与临床医生拉维德（蒂尼）迈尼（Ravinder ‘Tiny’ Maini）合作，共同研究类风湿性关节炎。选择解决类风湿性关节炎是非常重要的，因为迈尼可以提供患者关节的针头样本，而研究其他自身免疫性疾病所需的相关组织则很难获得。他们的第一个目标是找出在关节炎患者患病关节中所积累免疫细胞所产生的所有细胞因子。他们发现存在许多种细胞因子，但其中有一种——肿瘤坏死因子（TNF）α——是很丰富的。他们想要验证如果他们阻止关节炎患者患病关节中的TNF活性会发生什么。为此，他们需要一种抗细胞因子的抗体。

抗体是由被称为B细胞的白细胞所分泌的。它们是可溶性蛋白质分子，可以黏住并抵消细菌和危险分子。抗体的尖端具有独特的形状，使其能够黏附在被称为抗原的细菌或病毒外层靶分子上。 但它们不会与细菌相结合。

当B细胞拥有正确的抗体来锁定不相容和麻烦的物质时，它会繁殖并产生大量抗体，做好准备中和侵入的分子或细菌。 我们身体中的100亿个B细胞可以产生具有100亿个不同形状的抗体，来保护我们免于受许多外来结构的伤害。 如果我们的免疫防御需要解决体内从未出现过的细菌，这一点是必不可少的。 任何动物都可以针对在任何其他动物中发现的蛋白质而产生抗体。 因此，使用细胞因子TNF进行免疫的小鼠可以产生抗体，这些抗体可以锁定人类细胞因子并阻止它起作用——这就是抗细胞因子。

纽约大学医学院的科学家贾恩.维尔克（JanVilček）制成了这种抗体。他与山陶克公司达成了长期协议，对他实验室制造的抗体进行商业应用开发。败血症是一种危及生命的情况，这种情况是由细菌感染引起的免疫反应超速所导致的。用抗生素治疗败血症非常困难。1985年，维尔克发现小鼠在败血症期间会产生TNF。山陶克公司希望使用维尔克的TNF抗体来阻断人体内的TNF，尝试治疗人类败血症。因为维尔克的抗TNF抗体是在小鼠体内产生的，所以他们必须将其改变为可与人体内产生的抗体相匹配。否则，抗体本身将被视为人体内的外来物质，并可能引发免疫反应。因此，他们将小鼠抗体的基因片段与人类基因结合起来，生成嵌合抗体。 1991年，山陶克公司对败血症患者进行嵌合抗体测试，但并没发现起到了有益治疗。

费尔德曼在1991年初访问山陶克公司并提出他的病例时，他有证据证明阻断TNF可能有助于治疗类风湿性关节炎。他的团队发现，当他们添加一种抗TNF抗体来阻断取自患者关节细胞中的TNF时。细胞会停止产生其他细胞因子。当时科学界的共识是，单独分子不会引起类风湿性关节炎的炎症。大多数科学家认为细胞因子系统涉及到了大量的冗余信息，因此如果你阻断了其中一个成分，对于炎症整体不会有太大的影响。费尔德曼认为这种意见是错误的，阻断TNF细胞因子可能会阻止这种自身免疫性疾病。费尔德曼团队中的理查德.威廉姆斯（Richard Williams）在小鼠身上验证了这一想法。他发现注射抗TNF抗体减轻了小鼠的关节炎症状。 山陶克公司同意让费尔德曼和迈尼进

行一项没有安慰剂控制的小试验。 迈尼征求了一些其他可用药物没有疗效的患者。

试验表明，抗体并不是治愈方法，但它可以缓解症状。下一步是测试重复使用抗体的益处。费尔德曼和迈尼获得了重新治疗一些患者的伦理许可。并且所有的测试都得到了改进。尽管如此，在没有对照组的情况下，结果仍然只能是一种现象。作为一项科学实验，它包含了丰富的信息，但医学进步需要进行适当的临床试验，包括随机试验和双盲试验（即临床医生和患者都不知道谁接受了新的治疗）。

第一次正式试验的结果是明确的：抗TNF抗体改善了类风湿性关节炎患者的健康情况。对患者血液所发生情况进行的详细分析显示，抗体起到了所预测的作用：阻断这种细胞因子可以减少其他的炎症细胞因子。活体检查显示进入患病关节的免疫细胞较少。

第三期试验证明，抗TNF抗体是一种有效的治疗方法，要优于其他的治疗方法。小鼠实验表明，它们可以通过与其他有助于抑制免疫反应的药物相结合来提升效果。现在比较常见的处方是含有甲氨蝶呤的抗TNF抗体，这种抗体在人体内可以起到许多作用，包括抑制T细胞的免疫反应。

山陶克公司治疗败血症的雄心壮志至今仍然未能实现。由于体内积累的炎症风暴实在难以控制，因此这种疾病非常难以解决。

让费尔德曼感到遗憾的是，抗TNF抗体成为了另一项在美国商业化的英国发明。他曾经与英国公司进行过接洽，但对方对此并不感兴趣。其他的美国公司制造了抗TNF抗体的替代版本，包括完整的人类版本。这些药物都是成功的。

在许多情况下，阻断TNF有助于防止炎症，例如克罗恩病、牛皮癣和强直性脊柱炎。

抗TNF疗法的发现表明，详细的免疫力知识可以产生新的药物。抗TNF疗法是对抗疾病的一种新方法——它利用免疫系统而不是用抗

生素来对抗细菌。 但它并不是一种完美的药物，因为有三个重要的问题：

所阻断的部分免疫系统会削弱我们对感染的防御能力。对于患有潜伏性结核病的患者来说，当他们的免疫系统受到抗TNF性药物的损害时，增加了疾病被重新激活的风险。

有多达十分之四的类风湿性关节炎患者几乎没有得到任何改善。尽管药物组合可以提高反应率，但我们无法提前知道谁会有所反应，谁会没有反应。

阻断TNF是一种有效的治疗方法，但并不是治愈方法。

在线视频

类风湿性关节炎 – 病因、症状、诊断、治疗、病理
抗TNF- α概述
炎性肠病（IBD）中的慢性炎症以及抗 TNF疗法如何起作用
TNF 抑制剂
TNF 抑制剂…… 它们是什么，以及它们在关节炎治疗中的作用是什么

第二部分 银河系之内

五、发烧、压力和心灵的力量

虽然我们的免疫系统可以抑制或摧毁癌症，但它同样也会对癌细胞有所助益。首先，许多癌细胞会共同选择免疫细胞的特征，并对炎症中所产生的细胞因子和其他分泌物做出反应。这使癌细胞能够成长并发生扩散。其次，一些肿瘤会分泌蛋白质分子来吸引免疫细胞在其中生存并引起局部炎症。局部炎症会增加对癌细胞的营养和氧气供应。

当细胞受到高温、毒素或紫外线的破坏时，细胞的表面会出现“压力诱导蛋白”。当自然杀手细胞在细胞上检测到此类蛋白质时，它们会对这种蛋白质发起攻击。这就是癌症热疗、放射疗法和化疗的基础。在1866年的记录中，有因感染导致高烧后肿瘤缩小的案例。

发烧

发烧是身体对疾病的反应，而不是疾病。高温能够通过影响细菌和增加免疫系统活动帮助身体来对抗感染。大部分对我们能够产生影响的细菌已经进化为能够在正常体温下茁壮成长。随着温度的升高，它们的复制率会降低。所有温血动物在感染期间体温都会有所升高。甚至冷血动物在感染期间也会通过迁移到温暖的栖息地来提高体温。发烧还会通过增加从骨髓到血液中免疫细胞的数量，并增强所有免疫细胞的活性，从而对免疫系统产生帮助。

压力和心理状态

免疫系统和我们的神经系统处于不断的对话中，它们中的任何一方，都会通过体内细胞因子和激素的流动对另一方产生影响。当免疫系统的模式识别受体检测到细菌的迹象时，身体就会分泌细胞因子和激素前列腺素E2，它们会作用于大脑中被称为下丘脑的区域。作为反应，下丘脑会指示身体分泌激素来收缩四肢的血管，燃烧褐色脂肪细

胞来产生热量，还会导致肌肉颤抖。下丘脑还控制着我们的饥饿、口渴、困倦和其他复杂情绪，能够使我们感到昏昏欲睡和食欲不振。

我们对压力的了解始于1936年，当时麦吉尔大学的汉斯·塞利（Hans Selye）发现接触不同有害环境的老鼠表现出了同样的生理反应。压力会导致肾上腺分泌激素皮质醇。我们体内的皮质醇水平在一天内会发生变化，在早上最高，晚上则是最低。但在有压力的情况下会变得更高。高水平皮质醇会削弱我们的免疫系统。人类长期处于压力下会导致病毒感染更为严重，需要更长的时间来治愈伤口并且对所接种的疫苗反应较小。

除了压力之外，其他心理状态也会对我们的免疫系统产生影响，尽管证据并不那么有力。愤怒和攻击会增加血液中细胞因子的水平，从而增强免疫系统。欢笑也有助于增强免疫系统。

太极拳是一种非竞技性质的武术，以其缓慢、均匀的动作和对健康的益处而闻名。对于那些想要将动作与冥想结合起来的人来说，这是一个很好的选择。有证据表明，对于老年关节炎患者来说，太极拳有助于缓解疼痛，并改善身体活动能力。

正念[1]使用注意力集中技术来灌输瞬间意识。与太极拳一样，练习正念来减轻压力可以降低一个人的皮质醇水平并增强其免疫系统。 研究表明，正念可以抵御压力、焦虑、抑郁和疼痛所造成的负面影响。效果虽然并不明显，但与使用抗抑郁药物所达到的效果相似。

在线视频

[发烧不是疾病]
[为什么很难停止压力（皮质醇）]
[降低极限压力的技术]
[压力和免疫系统]
[适合初学者的十大太极拳招式]
[只需正念十分钟]
[与乔恩.卡巴金一起正念]

---

[1] 正念（Mindfulness）的概念最初源于佛教，从坐禅、冥想、参悟等发展而来。是指有目的、有意识地关注、觉察当下的一切，而对当下的一切又都不作任何判断、任何分析、任何反应，只是单纯地觉察和关注。

六、时间和空间

地球的连续转动为我们建立了一个24小时的周期。地球上的所有生命——动物、植物、细菌和真菌——都会遵循这个昼夜规律。这种昼夜规律会对我们体内的系统产生影响，因为在我们的基因中，有10%-15%的基因会根据白昼和黑夜来改变其活动，来优化人体对能量的使用。我们体内的细胞和组织会保留它们自己的时间规律，它们自身的基因和蛋白质会随之发生起伏变化。在大多数情况下，它们会与下丘脑中的身体主时钟达到同步。眼球背面的一些细胞会对环境的亮度产生反应，并且会作为身体主时钟的24小时节拍器。

我们的免疫系统在夜间会更为强大，因为免疫抑制激素皮质醇在夜间的水平很低。许多疾病的症状在白天和黑夜会有所不同。例如，哮喘症状在夜间更为常见，痛风会在夜间发生恶化，类风湿性关节炎患者的症状则在早晨更加严重。

破坏我们的昼夜规律可能会是有害的，因为我们生理上的很多方面都依赖于昼夜规律。研究表明，有时差反应的小鼠肿瘤生长速度更快，并且它们的癌症存活率有所下降。对于人类来说，长期进行夜班工作的人患有乳腺癌的风险更高。

由于疾病症状和免疫系统活动在白天和夜晚都会有所不同，因此药物的有效性也是如此。一项研究发现，在早晨进行甲型肝炎或流感的疫苗接种，会产生更强烈的免疫反应。我们现在已经知道可以使用针对特定免疫细胞受体的助剂来提高疫苗的有效性。如果我们在特定受体反应最敏感的时候进行疫苗注射，那么可以使这种疫苗更加有效。这一点在小鼠身上已经得到了证实。

在太空生活

在太空中的极端环境中生活会放大生命钟紊乱的后果。当国际空间站绕着地球运动时，宇航员的阳光和黑暗周期为90分钟。血液检查

显示，他们的免疫系统处于混乱状态，T细胞也很少做出反应。由于宇航员的免疫系统无法控制，因此他们体内静止的潜伏性病毒会变得活跃。一些工作人员已经发现了随着其免疫系统变化而患上的皮疹。过敏症状也很常见。在免疫系统发生变化的同时，宇航员还会出现骨质流失、肌肉减少、心血管问题、视力受损以及太空中的心理压力。人体已经进化到适应我们所生存的环境，例如重力水平、24小时的昼夜周期以及社交互动。如果计划将人类安置在太阳系的其他地方，我们必须欺骗我们的免疫系统和许多其他身体系统，让它们以为我们没有离开家园。

老龄化

在美国，65岁以上的老年人占人口的12%，但在开具处方药和住院的人口中，老年人分别占了34%和50%。这是因为，我们的身体随着年龄的增长变得越来越虚弱。在实验室的培养皿中，成人的皮肤细胞分裂50次后才会停止；新生儿的皮肤细胞可以分裂80次；而老年人的细胞仅能分裂20次。端粒是位于染色体尖端的保护性DNA。每次进行细胞分裂它都会缩短。当端粒耗尽时，细胞就会停止分裂。一些细胞可以通过一种叫作端粒酶的酶来增加其端粒的长度。还有证据表明压力会影响端粒酶的活性。一项研究发现，练习正念与改善乳腺癌患者的端粒有关。

细胞如果发生过度繁殖，就会患上癌症。衰老细胞是指仍然活着但不再进行繁殖的细胞。在人的一生中，衰老细胞会一直累积在体内，尤其是在皮肤、肝脏、肺和脾脏中。它们可能是有益的，因为它们会分泌有助于修复受损组织的因子。但随着衰老细胞数量的增加，它们可以破坏有机体和组织的正常结构。这些细胞可能是许多老化问题的根本原因。

随着年龄的增长，我们的身体所产生的免疫细胞会越来越少。对于老年人来说，产生新免疫细胞的器官状态已不再完美。老年人的免疫细胞对检测和对抗细菌的反应都比较小。老年人也非常容易发生炎症，因此无法区分细菌以及自身的细胞和组织。在老年人的体内，更

多的免疫细胞致力于对抗之前所发生的感染，只有较少的免疫细胞来对抗新的感染。

研究表明，免疫系统的许多方面都取决于非遗传因素而不是遗传因素。 随着年龄的增长，我们的免疫系统变得更加独特，因此很难设计出对老年人免疫系统起作用的药物。进一步的解决方法之一是选择复制老年人反应较好的细菌分子类型助剂来为老年人定制疫苗。在一天中的特定时间注射疫苗也可能对老年人有益。

在线视频

昼夜规律和你的大脑时钟
你的昼夜规律如何调整你的健康状况
免疫系统的老化
改善老年人的免疫系统
免疫系统和老化
您的免疫系统……在太空中

七、守护细胞

自体免疫性疾病是我们的免疫系统攻击我们体内健康细胞的一种疾病。有超过50种类型的自体免疫性疾病对5%的人口产生了影响，其中有三分之二是女性。

免疫系统确保它不会通过两种方式来攻击体内的健康细胞或组织。一种方法是在这些“自体反应”免疫细胞进入血液之前，在胸腺中杀死它们。另一种方法是使用被称为调节性T细胞的特殊T细胞来调节免疫系统并预防自身免疫性疾病。

胸腺

1969年，两名日本科学家西冢康明和坂仓辉代发现，如果他们去除幼年小鼠的胸腺，小鼠的卵巢也会被破坏。我们现在已经知道，在“自体反应”免疫细胞进入血液之前，身体会在胸腺中杀死所有的“自体反应”免疫细胞。随着幼年小鼠的胸腺被移除，小鼠将无法杀死会导致自体免疫性疾病的自体反应免疫细胞。

调节T细胞

在20世纪70年代早期，耶鲁大学的研究员理查德.格申（Richard Gershon）提出，一些T细胞可以阻止免疫反应。他称这些细胞为“抑制T细胞”。 1982年，日本科学家坂口志文（Shimon Sakaguchi）证实了格申的观点，并证明抑制性免疫细胞可以阻止自体免疫性疾病。但科学界对此持怀疑态度，因为当时还没有人从正常的T细胞中获得抑制性T细胞。 到了1983年，由于研究人员找不到负责其功能的基因，对抑制性T细胞的信念崩溃了。“抑制”成了一个肮脏的词，但仍有一小部分研究人员坚持他们的研究。

1993年，两个独立的研究小组将小鼠T细胞分成两组。第一组中包括以前从未激活过的正常T细胞。第二组包括已经“激活”的T细胞。他们发现第一组免疫细胞会在小鼠的体内引起自体免疫性疾病，这是由

于缺少自身T细胞所导致的。如果为这些小鼠注射与第二组相同的T细胞，它们的自体免疫性疾病就会停止。这意味着第二组小鼠的T细胞中含有抑制性T细胞。

1995年，坂口志文发现了一种更精确的方法来识别抑制性T细胞。他发现抑制性T细胞的表面有大量的特定细胞因子受体蛋白。他利用这一信息从小鼠的免疫系统中移除了这组T细胞，并将剩余的T细胞注射到第二只小鼠体内，使其体内缺少自身T细胞。第二只小鼠患上了自体免疫性疾病。这意味着从小鼠免疫系统中去除抑制剂T细胞足以引起疾病。

1998年，坂口志文证明了抑制性T细胞还可以对实验室培养皿中的免疫反应起到抑制作用。这些实验让更多的科学家开始相信抑制性T细胞的存在。 2001年，研究人员确定了人体内存在抑制性T细胞，并将“抑制性T细胞”这一名称更改为“调节性T细胞”。

Foxp3 基因

1947年，美国政府成立了哺乳动物遗传学研究所，对制造第一颗原子弹后所产生的辐射危害进行研究。1991年，实验室的一个小鼠群落在Foxp3基因突变的影响下，患上了严重的自体免疫性疾病。研究表明，所患的罕见自体免疫疾病被称为IPEX综合征，存在Foxp3基因的突变。2003年，研究人员发现Foxp3基因对于调节性T细胞的发育和功能来说至关重要。 Foxp3基因是一种主控制基因——它会对蛋白质进行编码，控制700种其他基因的活性。

根据这一发现，研究人员使用Foxp3作为标记来研究调节性T细胞。他们发现调节性T细胞会使用多种方法来预防不必要的免疫反应。它们会分泌抑制局部免疫反应的细胞因子。还会通过接触来中止另一种免疫细胞的活动。

肠道微生物

在我们的体内，有数万亿计的微生物，如细菌、病毒和真菌，这些微生物大多存在于我们的肠道之中。科学家们把生活在我们肠道中的这些微生物群统称为肠道微生物群。在肠道中生活的细菌可以帮助我们消化植物分子、吸收营养物质并合成维生素，以换取自己的生存之地。免疫系统维持着我们与肠道微生物之间这种重要的共生关系。免疫系统可以根据肠道细菌所产生的代谢物小分子来激活和关闭，保护健康的细菌，并防止有害细菌进入健康的菌群。

1994年，美国国家卫生研究院的波莉.马特曾格（Polly Matzinger）提出，免疫系统是通过感知身体的损伤来起作用的。这在当时是颇具争议的想法。今天，我们已经得知肠道免疫系统是通过感受到危险信号来发现问题的——危险信号就是受损或患病的细胞所释放的分子。

高纤维含量的饮食可以增加调节性T细胞的数量，这有助于预防自体免疫性疾病。为了测试微生物组与免疫系统之间的关系，研究人员使用大剂量的抗生素来耗尽小鼠的微生物组。当小鼠的肠道微生物组被耗尽或移除时，它们的免疫系统会发生变化，并且调节性T细胞的数量会大大减少。

抗生素会破坏我们的肠道微生物，减少微生物组的多样性和调节性T细胞的数量。调节性T细胞数量的减少会降低对免疫系统的限制，这可能导致发生各种类型的过敏，包括食物过敏和自体免疫性疾病。儿童哮喘可能与儿童或母亲怀孕期间服用抗生素有关。

增加你的肠道微生物

这两种食物可以增加你的肠道微生物组：

益生菌： 益生菌是活性细菌和酵母，可以保持肠道健康。您可以将它们作为食物（酸奶）或保健品。

益生元：益生元是植物纤维或保健品。它们是对肠道细菌有益的食物。它们能够帮助有益的肠道细菌健康成长，在肠道内生成更健康

的微生物组，并排除有害细菌。

在线视频

胸腺中T细胞的发育
调节性T细胞又称为抑制性T细胞
微生物组和免疫系统
调节肠道微生物组——益生菌和益生元的作用
过敏、抗生素和免疫系统

八、未来的药物

我们身体对癌症具有多层防御。除了T细胞外，被称为“自然杀手”细胞的白细胞也可以对抗癌症。“自然杀手”细胞使用了与T细胞不同的策略来检测细胞何时转变癌细胞。这种检测涉及到识别受损细胞表面所显示的“应激诱导蛋白”。

在了解到我们的免疫系统可以对抗癌症后，我们相信可以通过利用或增强免疫反应来治疗这种疾病。正如第三章所述，斯蒂芬.罗森伯格发现，增强免疫反应的细胞因子可以帮助人类抵抗癌症。但我们必须增强正确的免疫细胞。一种方法是使用抗体。抗体可以在我们的血液中进行循环。这些抗体的职责是锁定细菌或受感染细胞，使它们失去能力或标记它们以便进行毁灭。2004年，休斯顿市安德森癌症中心的杰姆.艾利森（Jim Allison）和他的团队在癌症药物方面取得了革命性的发现。

免疫检测点疗法

当T细胞检测到感染细胞或癌细胞时，T细胞会进行繁殖，具有正确受体的免疫细胞会增加一小部分以识别患病细胞。但在一段时间后，受体蛋白会限制免疫反应。并且系统会回复到正常的静止状态。艾利森的想法是屏蔽那些可以阻止免疫细胞活动的受体蛋白质。这种方法的优点是精确度高。我们可以只释放已经激活的免疫细胞。这种方法被称为“免疫检测点疗法”。

CTLA-4 抑制剂

在第二章中我们可以看到，当树突状细胞检测到细菌时，它们会在其表面显示出协同刺激蛋白。这些蛋白质可以嵌入T细胞表面的受体蛋白质中。1987年，皮埃尔.戈尔施泰因（Pierre Golstein）在T细胞表面发现了第二种受体蛋白。他将这种受体命名为细胞毒性T淋巴细胞相关分子4或CTLA-4。

1994年，艾利森和芝加哥大学的杰夫.布鲁斯通（Jeff Bluestone）都发现了CTLA-4可以向免疫细胞发出中断信号，用抗体阻断CTLA-4可以增强免疫反应。使用缺乏CTLA-4转基因小鼠进行的研究证实了这一点。没有CTLA-4，这些小鼠的死亡是由于免疫细胞的大量扩张产生了具有毒性水平的炎症。这表明CTLA-4对于关闭免疫反应非常重要——还可以确定关闭免疫反应对于健康是至关重要的。

接下来，艾利森团队中的德纳.利奇（Dana Leach）进行了一项实验，测试阻断CTLA-4会如何影响对肿瘤的免疫反应。利奇将抗体注射到患有肠癌的小鼠体内。起初，肿瘤保持大小不变。两周后肿瘤开始消退，然后完全消失。在接下来的15年中，研究人员发现阻断CTLA-4有助于治疗小鼠的许多种癌症。

下一步是在人类身上进行测试。因为之前的许多尝试都以失败而告终，因此在当时，许多科学家对于利用免疫系统对抗癌症持怀疑态度。最近，免疫学家艾伦·科曼（Alan Korman）从艾利森的大学获得了这项理念的许可，来研究阻断人类CTLA-4的抗体。他的研究使美国食品药品管理局于2011年3月批准了一种名为伊匹单抗（Yervoy）的新药。这种药物可能会产生副作用，包括在人类的皮肤、结肠、肝脏或其他器官中出现不必要的炎症，但可以通过平衡药物来控制，从而对免疫系统进行抑制，最具挑战性的问题在于只有一小部分患者有反应。艾利森希望能够治疗超过五名患者。

PD-1 抑制剂

1992年，日本科学家本庶佑（Tasuku Honjo）在T细胞上发现了另一种被称为程序性细胞死亡1或PD-1的蛋白受体。对缺乏PD-1转基因小鼠的研究表明，PD-1是免疫系统的另一个制动因素。

我们现在已经知道，所有的免疫细胞在激活参与免疫反应后都会显示PD-1受体。这种受体锁定在接触炎症的其他细胞蛋白质上。一旦其PD-1受体蛋白以这种方式参与，免疫细胞就会停止其反应。通过这

种方式，PD-1能够阻止免疫反应过于激进或是免疫反应持续时间过长。

PD-1和CTLA-4都可以作为免疫反应的制动器，但它们会在不同的情况下发挥作用。PD-1能够锁定接触炎症的蛋白质，而CTLA-4则会锁定其他免疫细胞的蛋白质。这意味着PD-1对于抑制正在进行的局部免疫反应方面是重要的，而CTLA-4在抑制系统以防止发生全身自体免疫疾病方面更为重要。阻断PD-1可能有助于增强局部的抗肿瘤反应。

临床试验表明，对于黑色素瘤患者来说，阻断PD-1比阻断CTLA-4更为有效，并且副作用较少。

现在我们已经得知，免疫系统中还有二十多种制动受体。其中大部分可以切断指定类型的免疫细胞：自然杀手细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T细胞、B细胞或其他。我们现在需要测试阻断这些受体的抗体能否释放免疫细胞来对抗不同的癌症。在长期对抗艾滋病毒等病毒性感染后，免疫细胞也会失去作用。因此，进行制动可能会帮助免疫系统长期抵御传染性疾病。

当我们发现新的检测点抑制剂时，最重要的是确定哪种抑制剂对癌症患者来说更为有效。我们需要一些方法来发现患者体内之前发生了什么。科学家将这些手段称为生物指标。一种潜在的生物指标可以测试人体免疫细胞表面存在哪些制动受体。这会使我们能够针对这些受体来选择检测点抑制剂。但要实现这一点很难，因为制动是动态的，即使是在同一个患者的体内，细胞和癌细胞也是在随时发生变化的。

一种能够促进检测点抑制剂获得成功的方法是将它们与其他药物一起使用。对小鼠的研究表明，将四种药物结合在一起——肿瘤靶抗体、细胞因子、疫苗和检测点抑制剂——可以根除那些无法治愈的大型肿瘤。使用不同药物的组合可以肯定对癌症患者是有效的，但问题在于找出合适的药物。

并不是所有人都适合检测点抑制剂，原因在于它们在释放已经存在于人体内的免疫反应时，效果太好了。因此它们不适用于对免疫系统来说不太明显的癌症。解决这个问题的一种方法是将检测点抑制剂与其他的治疗方法相结合，确保患者体内带有能够检测到癌症的免疫细胞。

CAR T细胞疗法

现在让我们回忆一下第三章中，斯蒂芬.罗森伯格（Steven Rosenberg）在20世纪80年代时尝试治疗癌症所使用的方法。他从患者身上分离出免疫细胞，用细胞因子增强其活性，然后再将它们注入患者体内。这种方法不太奏效的原因之一在于，这些免疫细胞中含有许多不同类型的免疫细胞，其中只有少数能够对抗肿瘤。到了 2011年，宾夕法尼亚大学的卡尔.琼（Carl June）采用了更为复杂的方法。他从患者体内提取T细胞，但是在将它们注入患者体内之前，他向这些T细胞中添加了一种新的受体。新受体是嵌合抗原受体（CAR），是由锁定在癌细胞上的抗体前端和触发T细胞杀死癌症细胞的后端所组成的。通过这种方式，他对患者的T细胞进行了重新排序，使它们能够针对并杀死自身的癌细胞。 2017年，美国食品和药物管理局（FDA）批准使用CAR T细胞来治疗两种类型的癌症。 琼和派克研究所的其他人目前正在研究如何将CAR T细胞疗法与检测点抑制剂结合起来。他们计划生成的T细胞不仅具有能够识别人类癌症的受体，而且还没有制动系统，因此增强后的T细胞可以在体内战斗更长时间。

在线视频

抗CTLA4的作用原理
癌症免疫疗法：PD-1和PD-L1
免疫检测点疗法
检测点抑制剂：使制动脱离免疫系统
CTLA-4：癌症中不受欢迎的参与者

关于作者

邓利民（Lee Tang）在退休前曾担任一家大型全球保险公司的管理人员。 他曾在美国、加拿大和台湾的几家主要保险机构担任精算师、风险官和首席财务官。